

Проф. А.Н. Косинец,
доктор мед. наук Г.П. Адаменко,
Зуахара Бассам

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПИЕЛОНЕФРИТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.

Витебский Государственный
медицинский институт
(ректор - проф. А.Н. Косинец).
Республиканский научно-практический центр
«Инфекция в хирургии»
(руководитель - проф. А.Н. Косинец)

Медико-социальное значение осложнений сахарного диабета определяется большой распространенностью, неполным представлением об этиопатогенезе, трудностями лечения, частой инвалидностью и летальностью больных.

На современном этапе считается, что основными патогенетическими факторами, определяющими развитие и течение осложнений сахарного диабета являются генерализованная микроангиопатия и инфекция. Микроангиопатические поражения сосудов приводят к развитию диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии. Вовлечение в этот процесс инфекции определяет развитие инфекционных поражений мягких тканей и слизистых, что может приводить к гнойно-некротическим поражениям нижних конечностей (диабетическая стопа) и воспалительным заболеваниям мочевых путей (острый и хронический пиелонефрит).

В сложном патогенезе сахарного диабета и его сосудистых и инфекционных осложнений заметную роль занимают иммунопатологические и аутоиммунные механизмы.

Настоящий обзор посвящен анализу особенностей организации и функционирования иммунной системы как при сахарном диабете и остром пиелонефрите, так и при сочетании этих заболеваний.

В последнее время интенсивно разрабатывается концепция о важной роли иммунобиологических реакций в патогенезе сахарного диабета. Основные иммунологические нарушения у больных сахарным диабетом связаны с измене-

ниями в Т- и В - звеньях иммунной системы, неспецифической иммунологической резистентности организма, развитием локальных и системных аутоиммунных реакций и иммуногенетической предрасположенностью к заболеванию.[5, 7].

О генетической обусловленности сахарного диабета свидетельствуют данные по обнаружению связи заболевания с локусами системы HLA [6, 14, 19]. С антигенами гистосовместимости связывают появление и уровень антител к экзогенному инсулину, β - клеткам поджелудочной железы, частоту диабетических микроангиопатий, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и реакций. Развитие аутоиммунного процесса при инсулинзависимой форме заболевания сочетается с наличием антигенов HLA B15, DR3, DR4. Существуют и защитные локусы системы HLA, препятствующие развитию СД (A3, B7, D2, DR2). Для инсулиннезависимого сахарного диабета не выявлено четкая связь с антигенами системы HLA, хотя наследственная предрасположенность выражена сильнее, что подтверждается сочетанием заболевания с ожирением.

Наибольшая роль в иммунологических процессах при сахарном диабете принадлежат клеточному иммунитету, в котором участвуют клетки моноцитарно - макрофагального типа, цитотоксические Т- лимфоциты и естественные киллерные клетки [14, 17, 21]. Моноциты больных сахарным диабетом в результате уменьшения на них количества рецепторов к F_c фрагменту иммуноглобулинов теряют способность распознавать чужеродный антиген и осуществлять фагоцитоз, что может быть иницирующим фактором к запуску иммунологических нарушений, в том числе и связанных с противoinфекционным иммунитетом. На это указывает также усиленная выработка простагландина E_2 моноцитами крови больных сахарным диабетом [20].

Моноцитарный этап характеризуется активацией под влиянием секретируемых моноцитами ИЛ-1 и ФНО свободнорадикальных процессов с деструктивным влиянием на клетки поджелудочной железы. Второй механизм повреждения этих клеток связан с действием CD5-цитотоксических Т-лимфоцитов.

В иммунном статусе больных сахарным диабетом происходят существенные количественные и функциональные изменения со стороны иммунокомпетентных клеток. Значительно снижается активность Т- супрессоров [29]; увеличивается содержание активизированных Т-лимфоцитов и Т-хелперов [15]. Кроме того, было отмечено ослабление клеточного и гуморального иммунного ответа на бактериальные антигены. Особенно эти изменения выражены при наличии диабетической микроангиопатии [31].

Известны также многочисленные работы о роли аутоантител, высокого уровня Ig G, селективного дефицита Ig A и циркулирующих иммунных комплексов при сахарном диабете и его осложнениях [7-9, 14, 18].

У больных инсулиннезависимым сахарным диабетом наблюдаются изменения преимущественно гуморального звена иммунного ответа с появлением антител разной тканевой специфичности, [14, 16]. Это часто обусловлено сопутствующими аутоиммунными реакциями или имеет непосредственное патогенетическое значение. Кроме того, у этих пациентов снижена фагоцитарная активность моноцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

Показательными являются изменения в цитокиновом статусе больных сахарным диабетом. Выявлено повреждающее действие интерлейкина-1 (ИЛ-1), ФНО- α , γ -интерферона на β -клетки поджелудочной железы [23, 25]. Обнаруживается снижение ИЛ-2 и повышение ИЛ-6, при этом последний цитокин угнетает секрецию инсулина, но защищает β -клетки от повреждающего влияния ИЛ-1.

Установленным фактом является снижение фагоцитарной и бактерицидной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов [26], что способствует частому возникновению бактериальных осложнений у больных сахарным диабетом.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению иммунных процессов и их возможной роли в возникновении осложнений сахарного диабета, в частности микроангиопатий [1, 2]. В этих случаях наблюдается дисбаланс Т- и В-звеньев иммунной системы и нарушение элиминации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных

с диабетической нефропатией. Т-клеточный иммунодефицит на фоне гиперпродукции В-лимфоцитов и увеличения в крови ЦИК сопровождается сосудистые поражения сетчатки глаза или предшествует им [9, 12]. Среди этих иммунологических нарушений следует специально выделить установленное повышение уровня ЦИК. Это может быть одной из причин поражения сосудистой стенки и повышения ее проницаемости, агрегации тромбоцитов, высвобождения биологически активных веществ и других изменений, приводящих в конечном итоге к серьезным сосудистым изменениям. Кроме того, установлено, что нарушения клиренса ЦИК, вследствие изменений фагоцитоза, способствуют повышению их уровня в крови и развитию сосудистой патологии

Все вышеизложенное свидетельствует об участии иммунологических нарушений в развитии и течении сахарного диабета и его осложнений.

При сахарном диабете отмечается высокая склонность к инфекции мочевых путей, которая может быстро распространяться, приводить к пиелонефриту или папиллярному некрозу. Это следует иметь в виду при наличии стойкой лихорадки, болей в пояснице, особенно почечной колики с отхождением некротических масс, иногда закупоривающих мочеточник, что может служить причиной развития острой почечной недостаточности с неблагоприятным исходом.

У больных сахарным диабетом в 2-3 раза чаще встречается пиелонефрит, чем у пациентов без этого заболевания. Повышение частоты пиелонефрита при сахарном диабете объясняется склонностью больных к инфекциям в связи со снижением иммунологической реактивности организма, что совместно с явлениями ишемии почечной ткани создаёт предпосылки для роста микроорганизмов в мочевых путях и развитию в них инфекционно-воспалительного процесса. Как правило, 85 % пиелонефритов у больных сахарным диабетом вызвано *E. Coli*, но встречаются и другие микроорганизмы.

В настоящее время интенсивно изучается важность иммунобиологических реакций в патогенезе различных форм острого и хронического пиелонефрита

[4, 28, 32]. Многочисленные факты свидетельствуют об иммунологических изменениях при остром пиелонефрите. Проводятся исследования по выявлению влияния гуморального иммунного ответа организма на инфекцию и протективной роли сывороточных антител при заболевании. Особое место в изучении патогенеза пиелонефрита занимают работы по установлению роли аутоиммунных сдвигов. Все большее внимание уделяется выяснению значения местной иммунной реакции и клеточных факторов иммунитета в прогрессировании патологического процесса в почках и мочевых путях.

Большинство работ по изучению гуморального иммунитета касается выявлению сывороточных антител против антигенов микроорганизмов, особенно к тем, которые определяют их вирулентность и инвазивность. Предполагается, что продуцирующие противомикробные антитела обладают протективными свойствами. В этой связи большой интерес представляют данные, согласно которым Ig G мочевых путей и секреторные антитела Ig A могут предотвращать прикрепление *E.coli* к эпителиальным клеткам мочевых путей [3, 11]. Обнаружено также, что низкий титр противомикробных антител может быть связан со слабостью иммуногенностью возбудителя заболевания или сниженной иммунологической реактивностью организма больных острым пиелонефритом [30].

Вместе с тем необходимо отметить, что продукция гуморальных противобактериальных антител может иметь и отрицательные последствия. Так, по данным литературы, у некоторых больных эти антитела не только не выполняют свою защитную функцию, но, по возможности, способствуют прогрессированию патологического процесса в почечной ткани и мочевых путях [3, 11, 30]. Патогенетическая роль антимикробных антител при пиелонефрите может быть обусловлена образованием иммунных комплексов и их фиксацией на клетках пораженного органа.

При остром пиелонефрите в сыворотке крови больных существенно увеличивается количество аутоантител против уропротеина Тамма-Хорсфалла, который продуцируется дистальной частью

канальцев нефрона. Предполагается, что это связано с наличием перекрестной реактивности между этим белком и структурными компонентами микроорганизмов. Это было подтверждено с помощью иммуноферментного метода. По этому можно считать, что увеличение уровня аутоантител против уропротеина Тамма - Хорсфалла в период обострения острого пиелонефрита можно способствовать дальнейшему развитию инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях.

В развитии инфекции в мочевых путях больных острым пиелонефритом определенное значение имеет нарушение местного гуморального иммунитета. При исследовании локального иммунного ответа с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии в пораженных органах обнаружены клетки, синтезирующие иммуноглобулин. Используя иммуноферментный метод удалось показать, что при пиелонефрите в почках синтезируется различные противомикробные антитела, особенно относящиеся к секреторному IgA, что свидетельствует о несостоятельности местных иммунных механизмов [28, 32]. Уровень секреторных IgA в моче находится в прямой зависимости от активности патологического процесса в мочевых путях. Считается, что в условиях недостаточной продукции IgA пиелонефрит протекает торпидно, так как затрудняется элиминация бактериальных антигенов, появляется возможность их персистенции в пораженном органе. Благоприятное течение пиелонефрита под влиянием антимикробной терапии сопровождается уменьшением секреции IgA с мочой и нормализацией их содержания в сыворотке крови. Всё изложенное свидетельствует о том, что система локального иммунного ответа в мочевых путях и почке больных острым пиелонефритом относится к защитным механизмам, препятствующим развитию воспалительного процесса.

Развитие и течение пиелонефрита обусловлено также и клеточными факторами иммунитета [4, 32]. Проводились исследования у больных с острым и хроническим пиелонефритом с использованием реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) со специфическим антигеном и ФГА. Установлено угнете-

ние Т- системы иммунитета в активной фазе заболевания. Авторы считают, что РБТЛ может служить прогностическим критерием пиелонефрита.

Угнетение клеточного иммунитета при пиелонефрите может быть связано с Т- лимфоцитами супрессорами, что подтверждается существенным подавлением активности этих клеток при инфекции в мочевых путях.

Таким образом, учитывая то обстоятельство, что клеточно-опосредованный иммунный ответ является одним из наиболее важных моментов, определяющих активность иммунной системы организма, супрессия Т- лимфоцитов может быть главным фактором, способствующим развитию гиперчувствительности к микробным антигенам у больных пиелонефритом.

Одним из важнейших патогенетических звеньев, участвующих в развитии и прогрессировании пиелонефрита является аутоиммунный процесс, о возможности индукции которого имеется немало доказательств [4, 11, 30]. При этом отмечается, что аутоиммунные нарушения прослеживались у 53 % больных пиелонефритом в активной стадии заболевания и снижались до 14 % под влиянием лечения. В то время как при неэффективном лечении аутоиммунные реакции не отличались от таковых показателей до лечения.

Наличие аутоиммунных реакций при пиелонефрите подтверждено также результатами изучения клеточного иммунитета. Это подтверждено в ряде случаев сенсibilизацией лейкоцитов крови больных к антигенам почечной ткани [4, 24].

По современным данным при остром пиелонефрите наблюдаются разнообразные по направленности и глубине выраженности иммунологические изменения. При этом отмечается связь между этими нарушениями и тяжестью течения патологического процесса в мочевых путях. Это позволяет рассматривать их как один из патогенетических факторов острого пиелонефрита.

Иммунологические нарушения при остром пиелонефрите могут быть связаны с различными видами вторичного иммунодефицита, дисиммуноглобулинемиями, снижением содержания количе-

ства и функциональной активности Т- лимфоцитов, нарушениями фагоцитарного звена иммунитета.

По данным ряда авторов [4, 24, 32] дефициты Т-системы иммунитета выявляются у 55,6 % больных острым пиелонефритом, причем у половины из них они сочетаются с недостаточностью гуморальных факторов иммунитета. У 16,7 % пациентов отмечалось сочетание сниженного клеточного иммунитета с гиперреактивностью гуморальных компонентов. Активация гуморального звена иммунной системы на фоне нормального состояния Т-системы иммунитета была у 25 % обследуемых больных острым пиелонефритом.

Ряд авторов указывает на уменьшение абсолютного количества Т-лимфоцитов и снижение функциональной активности Т-лимфоцитов при остром пиелонефрите [4, 24]. Степень указанных нарушений коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания. Наиболее низкое содержание Т-лимфоцитов и резкое понижение их функциональной активности отмечены у больных с тяжело протекающим острым пиелонефритом, у которых отмечались явления уросепсиса и почечной недостаточности. Согласно наблюдениям этих авторов особенно чувствительным функциональным тестом является реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Изменения показателей РБТЛ в сторону повышения или снижения её значений соответствовали клиническому состоянию больных.

Ряд авторов указывают на изменение баланса иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови больных острым пиелонефритом. В большинстве случаев наблюдается подавление активности Т-хелперов, без изменения содержания или некоторого повышения Т-супрессоров. При этом предполагается, что такая ситуация происходит за счет иммунодепрессивного действия массивных доз микробных антигенов и их токсинов на Т-хелперы.

Возианов А.Ф [3] считает, что гнойная форма острого пиелонефрита возникает на фоне вторичного иммунодефицита как Т-, так и В- систем иммунитета и указывает на понижение спонтанной и митогениндуцированной продукции им-

муноглобулинов В- лимфоцитами, что особенно выражено при гнойной форме заболевания. Напротив этому, исследования [4] показывают, что у больных острым пиелонефритом, независимо от стадии заболевания, отмечается повышение продукции Ig A, а у отдельных больных и Ig C. В некоторых исследованиях установлено снижение общего числа В- лимфоцитов при остром пиелонефрите [28, 32].

Важная роль в развитии иммунопатологических и иммунодефицитных состояний при остром гнойном пиелонефрите принадлежит токсинам микробов, вызывающих заболевание. Показано, что эндотоксины оказывают повреждающее воздействие на иммунокомпетентные клетки, результатом которого является высвобождение из клеток большого количества биологически активных веществ (гистамина, серотонина, простагландинов, лейкотриенов и др.), усугубляющих иммунные нарушения и воспалительную реакцию.

Следовательно, обобщая приведенные литературные сообщения, можно заключить, что разнообразные иммунологические нарушения у больных сахарным диабетом могут быть одной из основных причин развития у этих пациентов острого пиелонефрита. При этом системные иммунопатологические и аутоиммунные реакции, характерные для сахарного диабета, совместно с явлениями диабетической нефропатии и гипоксии в почечной ткани способствуют развитию в мочевых путях местной иммунологической недостаточности. В последующем, в силу разнообразных факторов, в мочевых путях наступает массивный рост микроорганизмов и по причине местного иммунодефицита и бактериурии развивается инфекционно-воспалительный процесс, который переходит в острый пиелонефрит. Вместе с тем, острый пиелонефрит может способствовать прогрессированию диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом.

Таким образом, становится очевидным необходимость изучения состояния иммунной системы у больных острым пиелонефритом на фоне диабета. Это, прежде всего касается исследования особенностей клеточного и гуморального противоинфекционного иммунитета.

Научная информация по этим вопросам позволит не только расширить и углубить патогенетические представления об остром пиелонефрите при сахарном диабете, но и совершенствовать его диагностику, прогнозировать течение и исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Т.А., Бакишев Ш.Г., Тагиев М.А. // Азерб. Мед. журн. - 1990.- N 5. - С. 30-34.
2. Васильева Е.В., Сура В.В., Смирнова О.И. / Тер. архив. - 1986.- N 11. - С. 145-150.
3. Возианов А.Ф. // Врач. дело. - 1981.- N 5. - С. 47-50.
4. Дзяк В.Н., Люлько А.А., Крапинов П.Н. // Врач. дело. - 1981.- N 2. - С. 3-7.
5. Дедов И.И., Абугова И.А., Шамхалова М.Ш., Шишко П.И. // Проб. эндокринологии. - 1995.- N 4. - С. 43-48.
6. Давиденкова Е.Ф., Либерман Н.С. Генетика сахарного диабета. - Л. 1988.
7. Ефимов Л.С. Диабетические ангиопатии. - М., 1989.
8. Жук Е.А., Галенок В.А. // Тер. архив. - 1995.- N 10. - С. 12-15.
9. Зайцева Н.С., Дудникова Л.К., Слепова О.С. и др. // Вестник офтальмологии. - 1997.- N 1. - С. 27-30.
10. Клиническая эндокринология: Руководство // Под ред. Н.Г.Старковой.- М., 1991.
11. Каган С.А., Шубин В.М., Тиктинский О.Л. // Урология и нефрология. - 1974.- N 5. - С. 6-9.
12. Слепцова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеального тракта: Дис. д-ра мед. наук. - М., 1992.
13. Теблосева Л.Т., Коровина Н.А., Державин В.М. // Педиатрия. - 1981.- N 3. - С. 12-14.
14. Халилова И.С., Гельфанд Е.Б., Джохаридзи Т.З., Джавадов С.А. // Иммунология. - 1993.- N 1. - С. 46-48.
15. All-Kassab A.S., Raziuddin S // Clin.exp.Immunol. -1990. -Vol. 81. - N 2. - P.267-271.
16. Bakkeskov S., Aagaard L., Molskov-Thonsig L. // Diabetes: Proceedings of the 13-th Congress of International Diabetes Federation. - Amsterdam, 1989. - P. 111-114.
17. Bierwolf B., Verlchren H. // Exp.clin.Endocrinol. - 1987. - Vol. 89. - N 3. - P. 363-367.

18. Cerutti F., Urbino A., Sacchetti C. Tn al. // *Pediatr. Med. Chir.* - 1988. - Vol. 10, N 2. - P.197-202.

19. Diabetes Mellitus: Report of WHO Study Group. Geneva, 1985.

20. Giugliano D., Cozzolino D., Salvatore T et al. // *Acta endocrinol.* - 1988. - Vol.118. - P. 187-192.

21. Kolb H., Kolb-Bachofen V. // *Diabetes: Proceedings of the 13-th Congress of International Diabetes Federation.* - Amsterdam, 1989. - P. 115-118.

22. Munoz A., Gallart T., Vinas O. // *Clin.exp.Immunol.* - 1991. - Vol. 83. - P.304-308.

23. Moozadian A.D., Reed R.L. // *Diabet. Care.* - 1991. - Vol. 14. - P. 63-65.

24. Miller T., Varchall E. // *J. Clin. Invest.* - 1980. - Vol. 66. - P. 621-628.

25. Nussain M.J., Peakman M., Leslie R.D. // *Diabet. Met.* - 1990. - Vol. 7. - P. 2-8.

26. Nakahata H., Hirai Y., Tsujino M. // *J. Jap. Diabet. Soc.*-1991. - Vol. 34. - P. 7-13.

27. Nerup J., Mandrup-Poulsen T. // *Diabetologia.* - 1994. - Vol. 37. - P. 82-89.

28. Miller T., Stewart E., North J. // *Cont. Neghrol.* - 1979. - N 16. - P. 11-15.

29. Parkkonen P., Hyoty H., Leinikki P. // *11-th European Immunological Meeting. Helsinki, 1991.* - P. 18-25.

30. Thomas V.L., Forland M. // *Kidney Intern.* - 1982. - Vol. 21. - P. 1-7.

31. Salozhin K.V., Nassonow E.L., Sura V.V. // *European Federation of Immunological Society Meeting. 10-th Edinburgh, 1990.* - P.37.

32. Roberts J. // *J. Urol.* - 1983. - Vol. 129. -P. 1102-1106.